



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: 0 268 093
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87115310.2

(51) Int. Cl. C07D 221/14 , A61K 31/47

(22) Anmeldetag: 20.10.87

(30) Priorität: 21.10.86 DE 3635711

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.05.88 Patentblatt 88/21

(44) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: KNOLL AG
Knollstrasse
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Dr. Brana Fernandez, Miguel
Avenida de Burgos No. 20, 1o-M.
ES-28036 Madrid(ES)
Erfinder: Dr. Berlanga Castellano, José María
Avenida de Burgos No. 20, 1o-M.
ES-28036 Madrid(ES)
Erfinder: Dr. Morán Moset, Marina
Calle Gatzambide 50
ES-28015 Madrid(ES)
Erfinder: Dr. Schlick, Erich
Rudolph-Wihr-Str. 4 1/2
D-6708 Neuhofen(DE)
Erfinder: Dr. Keilhauer, Gerhard
Industriestrasse 20
DE-6701 Dannstadt-Schauernheim(DE)

(74) Vertreter: Karau, Wolfgang Dr. et al
BASF Aktiengesellschaft Carl-Bosch-Strasse
38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(54) 5-Nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dione, Ihre Herstellung und Verwendung.

(57) Es werden neue 5-Nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dione und deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

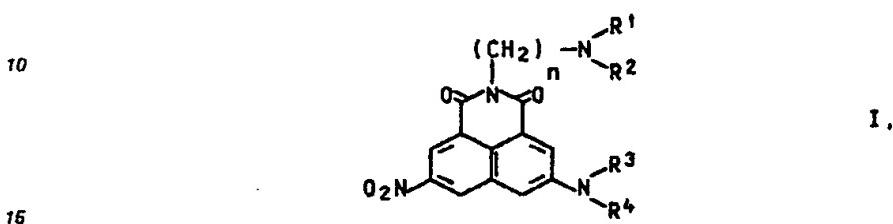
EP 0 268 093 A1

5-Nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dione, Ihre Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue 5-Nitrobenzo[de]isochinoline, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Es ist bereits bekannt, daß bestimmte Benzo[de]isochinoline tumorhemmende Eigenschaften besitzen (Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (II), 1243 (1984). Die Wirkungen dieser Verbindungen sind jedoch nicht in jeder Hinsicht befriedigend.

Es wurde nun gefunden, daß 5-Nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dione der Formel I:



worin

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

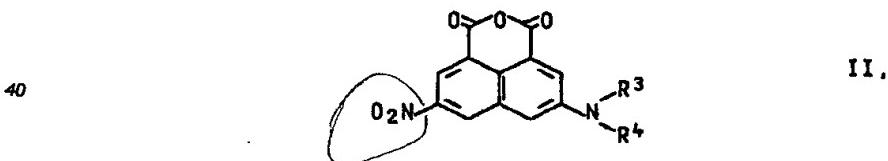
20 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Pyrrolidinyl, Morpholino, Piperidinyl oder Piperacinytl bedeuten und
R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₂-C₇-Alkoxy carbonyl, Ureyl, Aminocarbonyl oder C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl bedeuten,
sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren eine bessere Wirkung bzw. ein besseres Wirkungsspektrum als tumorhemmende Substanzen besitzen.

25 Bevorzugt sind die Verbindungen, in denen R¹ und R² Methyl oder Ethyl, R³ ein Wasserstoffatom oder C₁-C₆-Acyl - insbesondere Acetyl - und R⁴ ein Wasserstoffatom darstellen.

Als physiologisch verträgliche Säuren eignen sich zur Salzbildung organische und anorganische Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salizylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Isethionsäure, Milchsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure, Pamoasäure.

Die neuen Verbindungen können in solvatisierter Form vorliegen. Solche Formen können sich beispielsweise mit Wasser oder Ethanol bilden.

30 Die neuen Verbindungen werden hergestellt, indem man
35 a) ein 3-Nitro- 1, 8-naphthalsäureanhudrid der Formel II



worin n, R³ und R⁴ die angegebene Bedeutung haben, mit einem Amin der Formel III

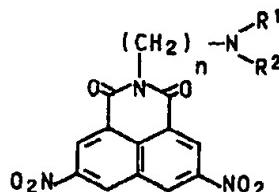
45



50 worin n, R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt oder

b) ein 5, 8-Dinitrobenzo[de]isochinolin der Formel IV

5



IV.

- 10 worin n, R¹ und R² die angegebene Bedeutung besitzen, selektiv reduziert und das so erhaltene
5-Nitro-8-amino-Derivat gegebenenfalls alkyliert bzw. acyliert
und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren führt.
Die Umsetzung gemäß b) wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanol oder
Aceton in der Regel bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Herstellung gemäß Verbildung scheidet sich aus
dem Reaktionsgemisch ab und kann chromatographisch und/oder durch Umkristallisation gereinigt werden.
15 Die Reduktion gemäß b) kann mit einem Alkalimetallhydrid oder -polysulfid, Zinn(II)-chlorid oder durch
katalytische Hydrierung mit der berechneten Menge Wasserstoff erfolgen. Die so erhaltenen Amine können
anschließend gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise alkyliert, acyliert oder mit Alkyl- oder Metalliso-
cyanaten umgesetzt werden.
20 Die so erhaltenen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführt werden, z.B.
durch Umsetzen mit einer Säure.
Die Herstellungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral verabfolgt werden.
Sie können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden,
z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Granulate, Dragees oder Lösungen. Diese werden in üblicher
25 Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbin-
dern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netz-
mitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln und/oder Antioxidantien verar-
beitet werden (vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so
erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 10 bis 90 Gew.-%.
30 Die Cytotoxizität der neuen Verbindungen wurde wie folgt bestimmt:
 5×10^3 im exponentiellen Wachstum sich befindliche humane Tumor-Zellen wurden in 96-Loch-Platten in
125 µl komplettem Wachstumsmedium (MEM mit Earle's Salzen + 10 % FCS, Flow Laboratories,
Meckenheim, FRC) ausplattiert und über Nacht bei 37°C in Gegenwart von 5 % CO₂ in einer Wasserdampf-
gesättigten Atmosphäre inkubiert. Die Substanzzugabe erfolgte am nächsten Tag in 25 µl komplettem
35 Kulturmedium pro Kulturloch. Die Endkonzentration betrug jeweils 10⁻⁴ Mol Protein pro Loch; titriert wurde
seriell 2-fach mit einer Doppelbestimmung. Folgende Kontrollen wurden auf jeder Kulturplatte mitangelegt:
a) nur Kulturmedium; b) Zellen mit Kulturmedium, aber ohne Wirksubstanz; c) ein titrierter
Vergleichssubstanz-Standard mit bekannter biologischer Aktivität. Nach einer weiteren Inkubation von 72 h
bei den oben angegebenen Bedingungen wurden die überlebenden Zellen mit einer Kristallviolett-Lösung (15
40 g Kristallviolett, 7 g NaCl, 646 ml Ethanol, 172,8 ml 37 %iges Formaldehyd auf 2 l mit H₂O aufgefüllt)
angefärbt. Dazu wurden nach dem Abschlagen des Kulturmediums die Zellen für 20 min mit 50 µl der
Färbelösung bei Raumtemperatur gefärbt. Die Kulturplatten wurden danach mit Wasser gewaschen, um
nicht zellgebundene Farbstoffanteile zu entfernen. Der zellgebundene Farbstoff wurde nach Zugabe von 100
45 µl Meßlösung (50 % Ethanol, 0,1 % Essigsäure) bei 540 nm mit Hilfe eines Titertek Multiscan MCC/340
(Flow Laboratories, Meckenheim) photometrisch bestimmt. Angegeben wurden die Konzentrationen an
Substanz, die eine 50 %ige Lyse der Zellen im Vergleich zu der unbehandelten Zellkontrolle ergeben
(gemessen über die Reduktion der Absorption).

In diesem Test zeigten die neuen Verbindungen - insbesondere die Substanz des Beispiels 1 - eine
gute Wirkung.

50

Beispiel 1

1,16 g (0,01 Mol) N,N-Diethylamin wurden zu 2,58 g (0,01 Mol) 6-Amino-3-nitro-1,8-naph-
thaläsäureanhydrid in 20 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wurde 6 h gerührt und über Nacht stehen
gelassen. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, an Silicagel chromatographiert (CHCl₃ : CH₃OH =
7 : 10) und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 8-Amino-2-[2-(diethylamino)-ethyl]-5-
nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion, Fp. 174°C (Toluol).

Beispiel 2

- 4,7 g Zinn(II)-chlorid wurden in 8,7 ml heißem Eisessig aufgeschlämmt und unter Einleiten von Chlorwasserstoff auf 0°C abgekühlt. Die so erhaltene Lösung wurde zu einer Lösung von 2 g (0,005 Mol) 2-[2-(Dimethylamino)-ethyl]-5,8-dinitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion in heißem Eisessig gegeben und 45 min bei einer Temperatur von unter 30°C gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde das breiige Produkt mit 1 ml Wasser bei 70°C versetzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde im Vakuum der größte Teil des Eisessigs abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und mit 28 ml 20 %iger Natronlauge versetzt, wobei die Temperatur 25°C nicht überstieg. Das so erhaltene feste Produkt wurde abfiltriert und so lange mit siedender 10 %iger Salzsäure gewaschen, bis aus der Waschflüssigkeit nach Zugabe von Ammoniak kein Niederschlag mehr ausfiel. Das 8-Amino-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-5-nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion wurde an Kieselgel chromatographiert ($\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 7 : 10$) und aus Toluol umkristallisiert, Fp. 266-268°C.

Analog Beispiel 1 und 2 wurden hergestellt:

- 15. 3. 8-Amino-5-nitro-2-[2-(pyrrolidinyl)-ethyl]-benzo[de]-isochinolin-1,3-dion, Fp. 320°C (Toluol).
- 4. 8-Amino-5-nitro-2-[2-(piperidinyl)-ethyl]-benzo[de]-isochinolin-1,3-dion, Fp. 232-234°C (Toluol).
- 5. 8-Amino-2-[3-[di-(2-hydroxyethyl)-amino]-propyl]-5-nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion, Fp. 151-152°C (Toluol).
- 6. 8-Amino-2-[2-(2-hydroxyethyl)-aminoethyl]-5-nitrobenzo[de]-isochinolin-1,3-dion, Fp. > 280°C (DMF-Wasser).
- 7. 8-Amino-2-[2-[di-(2-hydroxyethyl)-amino]-ethyl]-5-nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion, Fp. > 280°C (DMF-Wasser).
- 8. 8-Amino-2-[2-(morpholino)-ethyl]-5-nitrobenzo[de]-isochinolin-1,3-dion, Fp. 234°C (Toluol).
- 9. 8-Ethoxycarbonylamino-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-5-nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion, Fp. 320°C (Eisessig).

Beispiel 10

30. 3,54 g (0,01 Mol) 8-Amino-5-nitro-2-[2-(pyrrolidinyl)-ethyl]-benzo[de]isochinolin-1,3-dion (vgl. Beispiel 3) und 3,05 g (0,05 Mol) Ethylisocyanat wurden in 50 ml Benzol 2 h unter Rückfluß gekocht. Das ausfallende 8-Ethylaminocarbonylamino-5-nitro-2-[2-(pyrrolidinyl)-ethyl]-benzo[de]-isochinolin-1,3-dion wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert, Fp. 234°C.

Analog Beispiel 10 wurde hergestellt:

35. 11. 8-Ethylaminocarbonylamino-5-nitro-2-(2-dimethylaminoethyl)-benzo[de]-isochinolin-1,3-dion, Fp. 166°C (Essigsäureethylester).

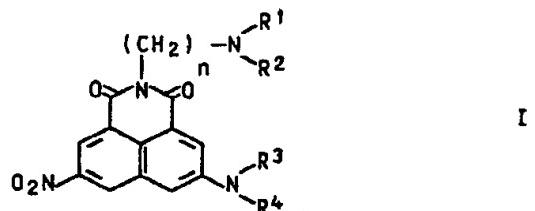
Beispiel 12

40. Eine Mischung aus 3,28 g (0,01 Mol) 8-Amino-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-5-nitrobenzo[de]-isochinolin-1,3-dion (vgl. Beispiel 2), 10 ml Acetylchlorid und 20 ml Essigsäureanhydrid wurde 1 h unter Rühren unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf 50 g Eis gegossen und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Das ausgefallene 8-Acetylamino-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-5-nitrobenzo[de]-isochinolin-1,3-dion wurde abfiltriert und aus DMF/Wasser umkristallisiert, Fp. 320°C (Eisessig).

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung der 5-Nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dione der Formel I

5



10

worin

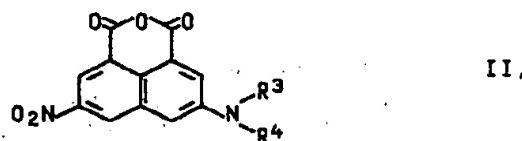
15 n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, Pyrrolidinyl, Morpholino, Piperidinyl oder Piperacinytl bedeuten undR³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Acyl, C₂-C₇-Alkoxycarbonyl, Ureyl, Aminocarbonyl oder C₂-C₇-Alkylaminocarbonyl bedeuten,

20 sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein 3-Nitro-1,8-naphthalsäureanhydrid der Formel II

25

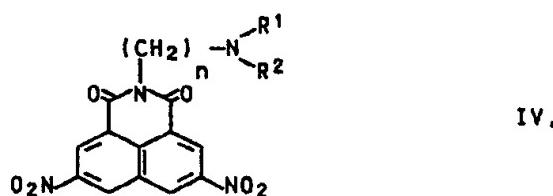
30 worin R³ und R⁴ die angegebene Bedeutung haben, mit einem Amine der Formel III

35

worin n, R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben, umgesetzt oder

b) ein 5,8-Dinitrobenzo[de]isochinolin der Formel IV

40



45

worin n, R¹ und R² die angegebene Bedeutung besitzen, selektiv reduziert und das so erhaltene 5-Nitro-8-amino-Derivat gegebenenfalls alkyliert bzw. acyliert

und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

50

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 5-Nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dione der Formel I gemäß Anspruch 1, worin R¹ und R² Methyl oder Ethyl und R³ und R⁴ Wasserstoffatome darstellen, herstellt.

55

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 8-Amino-2-[2-(dimethylamino)-ethyl]-5-nitrobenzo[de]isochinolin-1,3-dion herstellt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 11 5310

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrieb Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)						
X	EP-A-0 125 439 (W. LAMBERT) * Seiten 12-14; Anspruch 1 *	1	C 07 D 221/14 A 61 K 31/47						
RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)									
C 07 D 221/00 A 61 K 31/00									
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>08-02-1988</td> <td>BRENNAN J.</td> </tr> </table> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	08-02-1988	BRENNAN J.
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	08-02-1988	BRENNAN J.							